

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

A VASCULITE RENAL ASSOCIADA AOS ANTICORPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS

UM ESTUDO RETROSPETIVO

Maria Bernardete Cardoso Machado

ORIENTADOR: Dr.^a Josefina Lascasas

CO-ORIENTADOR: Dr. Vital Domingues

PORTO, JUNHO DE 2014

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo de 2013-2014

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

**A VASCULITE RENAL ASSOCIADA AOS ANTICORPOS
ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS**

UM ESTUDO RETROSPETIVO

Maria Bernardete Cardoso Machado¹

ORIENTADOR: Dr.^a. Josefina Lascasas

CO-ORIENTADOR: Dr. Vital Domingues

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Endereço: Rua da Portela, nº2, 5110-051 Arícera - Armamar, Portugal
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4099-313 Porto, Portugal

² Assistente Graduado de Nefrologia
Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto
Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

³ Assistente Graduado de Medicina Interna
Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto
Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Agradecimentos

Seguramente, não me é possível agradecer a todas as pessoas que, ao longo do meu Mestrado em Medicina, me ajudaram, direta ou indiretamente, a atingir os meus objetivos nesta etapa da minha formação académica. Assim, deixo apenas algumas palavras, que apesar de poucas, têm um profundo sentimento de reconhecida gratidão.

À professora Doutora Josefina Lascasas, expresso o meu profundo agradecimento, não só porque aceitou ser minha orientadora mas por todo o apoio e instrução que me concedeu.

Ao professor Doutor Vital Domingues, o meu sincero agradecimento pela co-orientação neste projeto e por me ter incentivado à sua execução. Agradeço também o apoio prestado e a confiança depositada.

À Doutora Sofia Almeida, por toda a disponibilidade que mostrou para me auxiliar na competência estatística.

Às minhas amigas e colegas, Sara Heleno, Filipa Martins e em especial à Ana Isabel Cardoso, pelo companheirismo que sempre demonstraram e por toda a motivação que me deram.

Ao Bruno Mendes, um agradecimento especial por todo o apoio e carinho diários, pelas palavras doces, pela transmissão de confiança e de força, em todos os momentos.

À *Minha Família*, em especial aos meus amados Pais, aos meus irmãos e à minha querida irmã, um enorme obrigado por acreditarem sempre em mim e no meu trabalho. Espero que esta etapa, que agora termino, possa de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação. A eles, dedico todo este trabalho.

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de Abreviaturas	iii
Introdução	1
Materiais e Métodos	3
Pacientes	3
Análise Estatística	4
Resultados	4
Demográficos:	4
Relação dos Tipos de ANCA com outras variáveis:	6
Relação dos títulos de ANCA com outras variáveis:	8
Discussão	9
Referências Bibliográficas	13
Anexos	15

Índice de tabelas

Tabela 1- Dados demográficos da amostra e eventos.	5
Tabela 2- Relação dos outcomes dos pacientes com a idade à apresentação, creatinina inicial e BVAS inicial.	6
Tabela 3- Frequência absoluta e relativa das variáveis histologia, títulos de ANCA iniciais e número de recidivas por tipos de ANCA.	6
Tabela 4 - Relação dos tipos de ANCA com os valores médios de BVAS inicial, creatinina inicial, creatinina da última avaliação, PCR inicial, PCR no intervalo, VS inicial e VS no intervalo.....	7
Tabela 5 - Evolução dos títulos de ANCA (primeira avaliação vs última avaliação).	8
Tabela 6 - Frequência relativa e absoluta de recidivas por títulos de ANCA à apresentação.	8
Tabela I – Sintomatologia à data de diagnóstico.....	15
Tabela II – Relação dos tipos de ANCA com a sintomatologia pulmonar e renal à apresentação.	17
Tabela III– Relação entre os tipos de ANCA e o tratamento inicial realizado.	18
Tabela IV – Frequência relativa e absoluta de recidivas por títulos de ANCA durante a remissão.	19
Tabela V – Frequência relativa e absoluta de recidivas por títulos de ANCA na última avaliação.	20

Resumo

Introdução: A vasculite associada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) é uma doença autoimune que pode afetar vários órgãos, sendo o rim um dos mais afetados. Além dos ANCA serem marcadores de diagnóstico, foram também defendidos como marcadores de atividade. Recentemente as alterações genéticas encontradas entre as poliangeítes serina-protease 3 da proteinase (PR3)-ANCA ou mieloperoxidase (MPO)-ANCA levantam a possibilidade de diferenças imunopatogénicas e terapêuticas.

Objetivos: Identificar diferenças quanto ao número de recidivas, marcadores inflamatórios, função renal, *outcomes*, histologia renal e tratamento relativamente aos tipos de ANCA. Também, analisar as implicações dos títulos de ANCA iniciais e da sua evolução, com o número de recidivas apresentadas.

Métodos: Estudo retrospectivo de 29 doentes. Colheita de variáveis: padrão histológico renal, número de recidivas, tipos de ANCA e variação dos títulos, valor de *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) à apresentação e sua evolução, velocidade de sedimentação (VS), proteína C reativa (PCR) e indicadores de lesão renal (creatinina sérica, microhematúria, proteinúria) iniciais e sua evolução, tratamento e *outcomes*: remissão, morte ou tratamento de substituição renal.

Resultados: Não se verificaram diferenças quanto à evolução da função renal, padrão histológico e tratamento inicial relativamente aos subtipos de ANCA. Nos parâmetros analíticos avaliados não se verificaram diferenças significativas relativamente aos tipos de ANCA, à exceção do valor médio de PCR no intervalo que foi de $6,3 \pm 1,3$ mg/L nos MPO-ANCA e $12,4 \pm 10,14$ mg/L nos PR3-ANCA ($p=0,04$). Verificámos que 66,7% dos MPO-ANCA positivos não apresentaram recidivas versus 40% dos PR3-ANCA positivos. Não se verificou nenhuma correlação entre os títulos de ANCA à apresentação, durante a remissão e na última avaliação com o número de recidivas.

Conclusão: Os doentes PR3-ANCA apresentaram um valor médio de PCR nos intervalos, superior aos doentes MPO-ANCA ($p=0,04$), o que parece evidenciar uma maior atividade inflamatória nos primeiros.

Palavras-Chave: Vasculite associada aos ANCA; MPO-ANCA; PR3-ANCA.

Abstract

Introduction: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated (ANCA-associated) vasculitis is an autoimmune disease that may affect different organs, being the kidney among the most affected. Apart from the diagnostics value of ANCA, they have also been defended as biomarkers of the disease activity. Recently the genetic differences found between poliangeitis serine-protease, proteinase 3 (PR3)-ANCA or myeloperoxidase (MPO)-ANCA brought up the possible immune pathogenic and therapeutic differences.

Objectives: To identify the differences concerning the number of relapses, inflammation markers, renal function, outcomes, histological pattern and treatment, between different patterns of ANCA. Also to analyze the implications of initial ANCA's titers, their evolution and relation with the number of relapses.

Methodologies: Retrospective study on 29 patients. Collection of variables: renal histological pattern, relapse number ANCA pattern and titers, the *Birmingham Vasculitis Activity Score* at presentation and evolution, sedimentation rate (VS), C-reactive protein (PCR) and renal dysfunction markers (serum creatinine, microscopic hematuria, proteinuria), treatment and outcomes: remission, death or kidney replacement treatment.

Results: There were no differences in kidney's function evolution, histological type and treatment in regards to ANCA pattern. There were no major differences between ANCA type, except for PCR medium value equal to $6,3 \pm 1,3$ mg/L on the MPO-ANCA positive and $12,4 \pm 10,14$ mg/L on PR3-ANCA positive ($p=0,04$). We verified that 66,7% of the positive MPO-ANCA didn't present any relapse versus 40% of positive PR3-ANCA. No correlation was established between the ANCA titers on its start, during remission and at the end of study according to the number of relapses.

Conclusion: PR3-ANCA patients show a medium PCR value significantly higher than MPO-ANCA patients ($p=0,04$) that might be related with higher inflammatory activity.

Keywords: ANCA associated vasculitis; MPO-ANCA; PR3-ANCA.

Lista de Abreviaturas

AAV - vasculites associadas aos ANCA
ANA - anticorpos antinucleares
ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
BVAS - *Birmingham Vasculitis Activity Score*
dp - desvio padrão
EGPA - poliangéite granulomatosa eosinofílica
ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*
EUVAS - Sociedade Europeia de Vasculites
GPA - poliangéite granulomatosa
HTA - hipertensão arterial
IRC - insuficiência renal crónica
KLD - vasculites limitadas ao rim
M - media
Med - mediana
MPA - poliangéite microscópica
MPO - mieloperoxidase
PCR - proteína C reativa
PR3 - proteinase
Rx - radiografia
SAM - sistema de apoio ao médico
TC - tomografia computadorizada
TSR - tratamento de substituição renal
VS - velocidade de sedimentação

Introdução

A vasculite associada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) é uma doença autoimune que pode afetar diferentes órgãos e apresentar múltiplos sintomas. Este grupo inclui a poliangeíte granulomatosa (GPA), a poliangeíte microscópica (MPA), a poliangeíte granulomatosa eosinofílica (EGPA) e as vasculites limitadas ao rim (KLD) (1, 2). Para além destes, os ANCA também são detetados noutras doenças vasculíticas, tais como vasculites sistémicas induzidas por fármacos e noutras doenças autoimunes (3).

O termo “vasculites associadas aos ANCA” (AAV) conjuga as similaridades histológicas e clínicas, o uso difundido dos ANCA como marcador de diagnóstico e o seu potencial patogénico. Os principais padrões de coloração fluoroscopia são o citoplasmático granular difuso (C-ANCA) e o perinuclear (P-ANCA); o primeiro deve-se à presença de autoanticorpos ligados à serina-protease 3 da proteinase (PR3-ANCA), enquanto o último pode ser causado por autoanticorpos contra muitos antígenos, dos quais a mieloperoxidase (MPO-ANCA) é o mais frequente nas AAV (4).

O papel dos ANCA no diagnóstico das AAV é indiscutível, tendo sido defendidos como biomarcadores da atividade da doença (5). A complexidade do papel dos ANCA estará associada à multiplicidade de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. As imunoglobulinas IgG ANCA ligadas à proteinase 3 e à mieloperoxidase afetam severamente a função dos neutrófilos, frequentemente aumentam-nos ou desregulam-nos, promovendo um fenótipo pró-inflamatório através do qual os neutrófilos têm a capacidade de causar danos no endotélio e noutras células. As células B e T também estão intimamente envolvidas no mecanismo patogénico (6). Além disso, as diferenças genéticas encontradas entre as poliangeítes PR3-ANCA e MPO-ANCA podem ter implicações imunopatogénicas e terapêuticas (7).

O rim é um dos órgãos mais afetados na AAV. Na GPA e na MPA há envolvimento renal em cerca de 71-88% dos casos e 25% na EGPA (2). A insuficiência renal rapidamente progressiva é a apresentação renal mais típica, que combina uma rápida deterioração da função renal com micro ou macro hematuria e, frequentemente, com proteinúria não nefrótica (1). Cerca de 35% destes pacientes necessitam de diálise à apresentação. A imunossupressão permite que 50 a 60% destes pacientes dependentes de diálise recuperem a independência da função renal (8).

Histologicamente as lesões são representadas por necrose da parede capilar dos glomérulos, proliferação extracapilar com formação de crescentes, infiltrados periglomerulares e intersticiais, arterite necrozante e ausência de depósitos imunes, que define o chamado padrão *pauci-immune* (1, 9). A biópsia renal é recomendada com o objetivo de confirmar o diagnóstico e o prognóstico da lesão renal (1). A percentagem de glomérulos normais é um poderoso

preditor, possivelmente o melhor preditor histológico, a curto e a longo prazo, dos *outcomes* (remissão, tratamento de substituição renal ou morte) (10). Com base na extensão das lesões e suas características, foi proposto um esquema de classificação com quatro categorias de lesões: focal, crescêntica, esclerótica e mista, cujos prognósticos a longo prazo são distintos (9). As três primeiras categorias baseiam-se na predominância de glomérulos normais, crescentes celulares e glomérulos globalmente escleróticos, respetivamente. A categoria mista representa um fenótipo heterogéneo, sem características predominantes (10).

Por outro lado, identificaram-se indicadores de atividade da doença renal, tais como o aumento da creatinina sérica e/ou a presença de hematúria, bem como o valor ou o agravamento da proteinúria e cilindros eritrocitários na urina (11).

Na generalidade, os doentes com níveis de creatinina sérica menores do que 5,7 mg/dl devem ser tratados com corticóides e ciclofosfamida durante 3-6 meses, até se alcançar remissão. Quando a patologia se encontra em remissão a azatioprina é tão eficaz como a ciclofosfamida na manutenção deste estado. A terapêutica de manutenção é aconselhada pelo menos durante um ano após remissão. Na vasculite generalizada e no envolvimento renal com creatinina sérica superior a 5,7 mg/dl alguns estudos demonstram o papel da plasmaferese associado à terapêutica imunossupressora (9, 12). Foi demonstrado que um ciclo de rituximab era tão eficaz como a ciclofosfamida seguida da azatioprina para a indução da remissão na AAV severa. Este fármaco tem sido prescrito com maior frequência em mulheres jovens com doença severa, devido à toxicidade inerente à ciclofosfamida (13).

Em suma, os ANCA têm um envolvimento central na patogénese destas vasculites, mas pouco se sabe do seu valor prognóstico à data de diagnóstico e da sua evolução no curso da doença. Desta forma pretende-se identificar diferenças quanto ao número de recidivas, marcadores inflamatórios, evolução da função renal, *outcomes*, padrão histológico renal apresentado e tratamento estipulado relativamente aos diferentes tipos de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA). Além disso pretende-se analisar as implicações dos títulos de ANCA iniciais e da sua evolução ao longo da doença, com o número de recidivas apresentado pelos doentes.

Materiais e Métodos

Pacientes

Estudo retrospectivo de 29 doentes, seguidos no Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António, entre 1997-2013, identificados com AAV com atingimento renal, por pesquisa informática com os códigos ICD X (M31, M31.7, M31.3) ou equivalentes, através do SAM, e consulta dos processos clínicos físicos e informáticos.

Todos os doentes tinham biópsia renal a confirmar o diagnóstico e critérios de doença tendo em conta as recomendações internacionais (EUVAS): história de doença inflamatória crónica pelo menos nas últimas 4 semanas, com exclusão de outras causas como infeção ou malignidade, apoiado por características histológicas na biópsia e/ou ELISA positivo para os anticorpos PR3 ou MPO (14).

As biópsias foram categorizadas em padrão focal (mais de 50% dos glomérulos normais), crescêntico (mais de 50% dos glomérulos com padrão crescentes), esclerótico (mais de 50% dos glomérulos com esclerose) ou mistos (fenótipo heterogéneo, em que não há um padrão predominante, ou seja, menos de 50% dos glomérulos são normais, menos de 50% apresentam crescentes e menos de 50% dos glomérulos têm esclerose) (10).

As variáveis colhidas para todos os doentes foram: idade, sexo, data de diagnóstico, sintomatologia à apresentação, padrão histológico da biópsia renal, número e tipo de recidivas, tipos de ANCA e variação dos respetivos títulos, títulos de anticorpos antinucleares (ANA) à apresentação, valor de *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) à apresentação e sua evolução, velocidade de sedimentação (VS), proteína C reativa (PCR) e indicadores de lesão e disfunção renal (creatinina sérica, microhematúria, proteinúria) iniciais e a sua evolução, tratamento inicial, tratamento de manutenção e eventos finais (*outcomes*). Os *outcomes* foram definidos como: remissão, perdido para *follow-up*, morte ou tratamento de substituição renal (TSR) (transplante renal ou hemodiálise).

Considerou-se remissão como a ausência de sintomas, ou seja, BVAS =0, sob uma dose baixa de prednisolona ($\leq 10\text{mg/dia}$), durante pelo menos 6 meses (15).

A recidiva major foi definida como recorrência ou início de novo de atividade da doença ameaçadora de órgão ou da vida e que não podia ser tratada apenas com aumento da dose de corticóides, correspondendo a recidiva *minor* a outras atividades da doença (14, 16). A proteinúria à apresentação foi considerada, com base numa amostra de urina de 24h, em nefrótica ($\geq 3,5 \text{ g/24h}$), não nefrótica (300mg/24h a 3,5g/24h) e microalbuminúria (30 a 300mg/24h).

Foram selecionados até 6 valores da variação dos títulos de ANCA, dos valores de VS, PCR e dos indicadores de lesão e disfunção renal, em intervalos de tempo de cerca de 4 meses, durante as remissões de cada doente. Bem como os mesmos parâmetros em cada recidiva.

Os títulos de ANCAs e ANAs registados foram obtidos através do método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). O valor de BVAS foi calculado com recurso ao *Calculator - V3* (17), tendo em conta a sintomatologia descrita no processo clínico do doente.

Análise Estatística

As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta (n) e pela frequência relativa (%). Nas variáveis qualitativas são apresentadas frequências e desvios padrão (n; %) e nas quantitativas a média (M) e o desvio padrão (dp), acrescido da mediana (Med), no caso de elevada assimetria, e dispersão de dados, medidos pelo coeficiente de assimetria e coeficiente de variação, respetivamente.

O teste do Qui-quadrado e o de Fisher foram usados na análise das variáveis categóricas.

Utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar duas amostras independentes.

Enquanto o teste Kruskal-Wallis (teste não paramétrico alternativo ao ANOVA I) permitiu comparar diferenças entre diferentes variáveis com mais de duas amostras independentes.

Todos os dados estatísticos foram analisados com recurso ao *software SPSS 22.0* e os resultados foram considerados estatisticamente significativos para o nível de significância de 5% ($p=0.05$).

Resultados

Demográficos:

Dos 29 pacientes, à admissão, 24 apresentavam positividade para MPO-ANCA e apenas 5 para PR3-ANCA, 18 apresentaram títulos de ANCA $\geq 1/640$, 9 tiveram títulos iguais a $1/320$ e $2 \leq 1/80$. Quanto à histologia da biopsia renal, 14 revelaram um padrão crescêntico, 5 um padrão esclerótico e 10 um padrão misto.

Os restantes dados demográficos bem como os *outcomes* encontram-se expressos na tabela 1. A sintomatologia de apresentação dos doentes encontra-se na tabela I dos anexos.

Tabela 1- Dados demográficos da amostra e eventos.

Variável	Medida	
Idade média (anos) - diagnóstico (M±dp)	58,38 ±17,45 (30-87)	
Sexo (n; %)		
Mulheres	55,2 % (16)	
Homens	44,8% (13)	
Tempo médio de seguimento em anos (M±dp)	4,11 ±3,34 (1,5-12) Med= 3,0	
Valor de creatinina sérica inicial (mg/dl) (M±dp)	5,2 ±2,98 (1,74-13) Med= 4,6	
Valor de PCR inicial (mg/L) (M±dp)	36,36 ±54,23 (0,9-181) Med= 9,5	
Valor de VS inicial (mm/h) (M±dp)	87,2 ±21,32 (46-126) Med= 89,0	
Valor de BVAS inicial (M±dp)	16,52 ±3,97 (12-29)	
Tipo de ANCA (n; %)		
MPO	82,76 % (24)	
PR3	17,24 % (5)	
Títulos de ANCA (n; %)	≥1/640	62,1% (18)
	1/320	31,0% (9)
	≤ 1/80	6,9% (2)
ANA (n; %)	Positivo	48,3% (14)
	Crescêntico	48,3 % (14)
Padrão histológico das biopsias (n; %)	Esclerótica	17,2 % (5)
	Misto	34,5% (10)
	Não nefrótica	27,6% (8)
	Nefrótica	31,0% (9)
Proteinúria inicial (n; %)	Microalbuminúria	34,5% (10)
	Sem	6,9% (2)
Microhematúria inicial (n; %)	Com	96,6% (28)
Sintomatologia renal à apresentação (n; %)	Com	44,8% (13)
Sintomatologia pulmonar à apresentação (n; %)	Com	31,0% (9)
	0	62,1% (18)
Número de recidivas (n; %)	1	31,0% (9)
	≥2	6,8% (2)
	corticóides + ciclofosfamida	58,6% (17)
Tratamento inicial (n; %)	corticóides+ciclofosfamida+plasmaferese	41,4% (12)
	TSR	60% (15)
Outcome (n; %)	Remissão	28,0% (7)
	Óbito	12,0% (3)

PCR - proteína C reativa; VS - velocidade de sedimentação; BVAS - *Birmingham Vasculitis Activity Score*; ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; MPO – mieloperoxidase; PR3 - proteinase; ANA - anticorpos antinucleares; TSR - tratamento de substituição renal; Med- mediana.

Dos 15 doentes em tratamento de substituição renal, 3 foram submetidos a transplante renal enquanto os restantes permaneceram em hemodiálise. As taxas de mortalidade foram: 0% ao fim de 1 ano de seguimento, uma morte (3,4%) ao fim de 3 anos e três mortes (10,3%) ao fim de 7 anos.

Quando analisamos o impacto de diferentes variáveis no prognóstico dos doentes (tabela 2), verificamos um resultado estatisticamente significativo relativamente à idade, com

um valor de $p=0,03$, isto é, os pacientes que faleceram eram mais idosos à data do diagnóstico (Med= 84).

Tabela 2- Relação dos outcomes dos pacientes com a idade à apresentação, creatinina inicial e BVAS inicial.

	Outcome			p
	TSR (M±dp)	Remissão (M±dp)	Óbito (M±dp)	
Idade à data de diagnóstico (anos)	52,5 ±15,9 (Med= 46,0)	57,7 ±17 (Med= 48,0)	82,3 ±5,7 (Med= 84,0)	0,03
Creatinina sérica inicial (mg/dl)	6,2 ±2,7 (Med= 6,0)	3,9 ±3,6 (Med= 2,1)	5,2±3,7 (Med= 4,0)	0,106
BVAS inicial	16,5 ±3,3	17 ±5,9	16,8 ±4,2	0,742

BVAS - *Birmingham Vasculitis Activity Score*; TSR - tratamento de substituição renal; M-média; dp-desvio padrão; Med-mediana.

Relação dos Tipos de ANCA com outras variáveis:

Dos doentes PR3-ANCA positivos, 80% apresentaram um padrão crescêntico na histologia renal, enquanto dos MPO-ANCA positivos 41,7% revelaram um padrão crescêntico e 41,7% um padrão misto (tabela 3). A relação dos tipos de ANCA com os seus títulos à apresentação bem como com o número de recidivas, também se encontra expresso na tabela 3.

Tabela 3- Frequência absoluta e relativa das variáveis histologia, títulos de ANCA iniciais e número de recidivas por tipos de ANCA.

Variáveis		MPO (n,%)	PR 3(n,%)
Padrão histológico da biópsia renal	crescêntico	10 (41,7)	4 (80)
	esclerótica	4 (16,7)	1 (20)
	misto	10 (41,7)	0
Título de ANCA à apresentação	≥1/640	18 (75)	0
	1/320	6 (25)	3 (60)
	≤1/80	0	2 (40)
	0	16 (66,7)	2 (40)
Número total de recidivas	1	6 (25)	3 (60)
	2	1 (4,2)	0
	3	1 (4,2)	0

ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; MPO - mieloperoxidase; PR3 - proteinase.

Dos doentes MPO-ANCA positivos 50% (n=12) tiveram atingimento renal à apresentação e 29,2% (n=7) tiveram atingimento pulmonar. Houve um doente MPO-ANCA positivo que apresentou simultaneamente sintomatologia renal e pulmonar. Quanto aos doentes PR3-ANCA positivos, apenas um (20%) teve atingimento renal à data de diagnóstico e dois (40%) tiveram atingimento pulmonar ($p>0,05$) (tabela II - anexos).

No que concerne ao valor de BVAS à apresentação, ao valor médio de creatinina inicial e ao da última avaliação, ao valor médio da VS inicial e nos intervalos não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente aos tipos de ANCA ($p>0,05$), (tabela 4). No que diz respeito ao valor médio da PCR inicial, nos doentes MPO-ANCA positivos, o valor médio de PCR no intervalo foi de $6,3 \pm 1,3$ mg/L (Med= 5,00), enquanto nos PR3-ANCA positivos foi de $12,4 \pm 10,14$ mg/L, tendo-se verificado um valor de $p = 0,04$ (tabela 4).

Tabela 4 - Relação dos tipos de ANCA com os valores médios de BVAS inicial, creatinina inicial, creatinina da última avaliação, PCR inicial, PCR no intervalo, VS inicial e VS no intervalo.

	MPO (M, dp)	PR3 (M, dp)	p
Valor de BVAS inicial	16,1 (4,03)	18,6 (3,2)	0,171
Valor de creatinina sérica inicial (mg/dl)	5,3 (3,1)	4,7 (2,6)	0,885
Valor de creatinina sérica última avaliação (mg/dl)	4 (2,2)	2,4 (2,1)	0,347
PCR inicial (mg/L)	37,3 (58,1); Med= 7,9	32 (33,7); Med= 16,3	0,106
PCR no intervalo (mg/L)	6,3 (6,4); Med= 5,0	12,4 (10,1); Med= 8,0	0,04
VS inicial (mm/h)	85,3 (20,3); Med= 88,0	97 (27,4); Med= 100,5	0,317
VS no intervalo (mm/h)	47,6 (28); Med= 42,0	38,5 (27,7); Med= 25,5	0,701

BVAS - *Birmingham Vasculitis Activity Score*; PCR - proteína C reativa; VS - velocidade de sedimentação; ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; MPO - mieloperoxidase; PR3 - proteinase; M- média; dp - desvio padrão; Med- mediana.

No que concerne à proteinúria, dos MPO-ANCA positivos, 9 (37,5%) apresentaram microalbuminúria, 6 (25%) proteinúria não nefrótica e 9 (37,5%) proteinúria nefrótica; por sua vez, dos PR3-ANCA positivos, 2 (40%) encontravam-se sem proteinúria, 1 (20%) teve proteinúria não nefrótica e 2 (40%) proteinúria nefrótica. Verificando-se uma distribuição idêntica destas variáveis entre os dois tipos de ANCA.

Quanto à evolução da microhematúria, inicialmente, no total de doentes, esta estava presente em 28 (96,6%). Na última avaliação dos 7 (28%) doentes em remissão apenas 3 (12%) apresentavam microhematúria. À apresentação apenas 2 (6,9%) doentes não apresentavam proteinúria, enquanto na última avaliação, dos 7 (28%) doentes em remissão, 3 (12%) apresentavam microalbuminúria e 4 (16%) não apresentavam proteinúria.

No que diz respeito ao tratamento inicial efetuado não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente aos tipos de ANCA (tabela III - anexos).

No final do seguimento, dos doentes MPO-ANCA positivos: 65% (n=13) estavam sob tratamento de substituição renal, 20% (n=4) encontravam-se em remissão e 15% (n=3) faleceram. Os doentes PR3-ANCA positivos: 40% (n=2) estavam sob tratamento de substituição renal e 60% (n=3) encontravam-se em remissão.

Relação dos títulos de ANCA com outras variáveis:

Na última avaliação dos títulos de ANCA obtivemos os seguintes valores: 31% (n=9) apresentaram títulos negativos, 34.5% (n=10) revelaram títulos $\leq 1/80$, 13.8% (n=4) possuíam títulos iguais a 1/160 e 13,8% (n=4) tinham títulos $\geq 1/320$, havendo dois doentes de que não dispomos dos valores dos ANCA (tabela 5).

Tabela 5 - Evolução dos títulos de ANCA (primeira avaliação vs última avaliação).

Últimos títulos de ANCA avaliados	Título de ANCA apresentação		
	$\geq 1/640$ (n,%)	1/320 (n,%)	$\leq 1/80$ (n,%)
Negativo	6 (35,3)	2 (25)	1 (50)
$\leq 1/80$	6 (35,3)	3 (37,5)	1 (50)
1/160	3 (17,6)	1 (12,5)	0
$\geq 1/320$	2 (11,8)	2 (25)	0

ANCA- anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

Apesar da não aplicabilidade de testes estatísticos, pela análise de frequência da tabela, verificamos que doentes com títulos de ANCA à apresentação mais elevados negativaram mais e apresentaram um maior decréscimo ao longo da avaliação.

Quanto à relação entre recidivas e os títulos de ANCA à apresentação, pela análise das frequências da tabela 6, não se constata uma correlação entre o valor dos títulos de ANCA e recidivas, ou seja, menores títulos ANCA não são preditores de não recidivas, tal como títulos de ANCA mais elevados não implicam recidiva. O mesmo é lícito para os títulos de ANCA durante a remissão e na última avaliação (tabelas IV e V- anexos).

Tabela 6 - Frequência relativa e absoluta de recidivas por títulos de ANCA à apresentação.

Número total de recidivas	Título de ANCA apresentação		
	$\geq 1/640$ (n,%)	1/320 (n,%)	$\leq 1/80$ (n,%)
0	12 (66,7)	6 (66,7)	0
1	4 (22,2)	6 (66,7)	2 (100)
2	1 (5,6)	0	0
3	1 (5,6)	0	0

ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

Discussão

Os ANCA têm um papel indiscutível no diagnóstico das AAV (5). No estudo realizado por Lionaki et al. a maioria dos pacientes com KLD é MPO-ANCA positivo (81%) enquanto nos pacientes com lesões destrutivas da via aérea superior predomina o PR3-ANCA (94%). Deste modo, quando a vasculite se expande de forma limitada ao rim para envolver o trato gastrointestinal ou respiratório, a frequência de MPO-ANCA diminui em detrimento do aumento de PR3-ANCA (18).

No nosso estudo, onde todos os doentes tiveram envolvimento renal, 82,8% dos pacientes são MPO-ANCA positivos, o que vai de encontro aos resultados encontrados noutros estudos. No entanto, apenas 50% dos doentes MPO-ANCA manifestaram atingimento renal à apresentação. Quarenta por cento dos PR3-ANCA positivos apresentaram-se com atingimento pulmonar.

Títulos de ANCA positivos têm uma sensibilidade e especificidade à volta de 90% para o diagnóstico de glomerulonefrite necrosante focal *pauci-imune*. A especificidade dos ANCA para MPO ou PR3 pode ser detetada em 85-90% destes doentes (19). Este resultado suporta o papel dos ANCA na patogénese da vasculite, havendo várias evidências clínicas, genéticas e ensaios que o defendem (5, 19). A determinação sérica dos títulos ANCA na avaliação da atividade da doença permanece um tópico controverso em diferentes estudos. A meta-análise elaborada por Rainer Birck et al. conclui que na literatura a monitorização sérica dos títulos de ANCA se caracteriza por uma grande heterogeneidade clínica e metodológica, onde apenas uma minoria dos estudos está desenhado de forma ideal para avaliar a acurácia deste parâmetro (20). No artigo elaborado por Salama e Rees (19) é citado que em determinados ensaios clínicos prospetivos randomizados e meta-análises nem a presença, nem o título dos anticorpos para o MPO ou PR3 se correlacionam consistentemente com a atividade da doença ou com a resposta clínica ao tratamento, nem são preditores de recidivas clínicas.

No nosso trabalho pudemos verificar que não existe um padrão de relação entre os títulos de ANCA e o número de recidivas. Mesmo pacientes com títulos de ANCA negativos nas remissões apresentaram recidivas. No que concerne à evolução dos títulos de ANCA, desde a data de diagnóstico até à última avaliação, estes tenderam a diminuir ou a manter-se constantes independentemente do desfecho clínico dos pacientes.

Segundo Savige et al. os títulos de ANCA são frequentemente elevados à apresentação, decrescendo com o tratamento e acabando por negativar em muitos pacientes, após cerca de 6 meses de tratamento. Citam ainda que vários estudos mostram que um aumento dos títulos de ANCA precede, entre 3 a 6 meses, pelo menos metade das recidivas (21), no entanto não fazem referência à possibilidade destas ocorrerem em pacientes com títulos negativos. Por sua vez, na meta-análise elaborada por Gunnar Tomasson et al e no estudo realizado por Sidy Seck et al.,

tanto o aumento como a persistência dos títulos de ANCA durante a remissão da vasculite só foram preditores modestos do risco de recorrência, concluindo que a medição por rotina dos títulos de ANCA não altera significativamente o risco clínico estimado (5, 22), mas mais uma vez a possibilidade de recidivas com títulos de ANCA negativos ou decrescentes não é levantada.

Os doentes MPO-ANCA positivos apresentaram um valor médio de PCR nos intervalos significativamente inferior aos pacientes PR3-ANCA positivos, para além disso 66,7% dos MPO-ANCA positivos não apresentaram recidivas versus 40% dos PR3-ANCA positivos. Poderá esta informação traduzir uma resposta inflamatória superior nos doentes PR3-ANCA positivos e assim justificar a observação de Sophia Lionaki et al. (18). No artigo citado, a especificidade ANCA foi preditiva de recidiva. Os pacientes PR3-ANCA tinham quase duas vezes maior probabilidade de apresentarem recidivas do que os pacientes MPO-ANCA ($p=0,0004$). Concluem que classificações e sistemas de diagnóstico que incorporem a especificidade dos ANCA, propiciam uma ferramenta mais útil para predizer as recidivas do que apenas as categorias clínicas patológicas.

Tendo em conta que o curso da doença após o tratamento inicial é altamente variável e a limitação de marcadores como os títulos de ANCA e marcadores inflamatórios não específicos (PCR e VS), a pesquisa de novos biomarcadores é fundamental. Isto levou a que Monach et al. realizassem um estudo, no qual começaram por identificar biomarcadores eventualmente úteis no estadiamento da atividade vasculítica, na distinção entre vasculite e outras doenças inflamatórias, preditores de resposta ao tratamento e de risco de recidiva. Com base nestas características foram avaliadas 28 proteínas. Várias apresentaram valores elevados perante a atividade severa da AAV e diminuíram com o tratamento. No entanto, salientaram-se três destes biomarcadores (CXCL13, MMP-3 e TIMP-1) pela capacidade de distinguirem a AAV ativa da remissão melhor do que outros marcadores estudados, incluindo a PCR e a VS (23).

A morfologia renal dos pacientes ANCA-negativos com glomerulonefrite focal paucimune é indistinguível dos doentes ANCA-positivos, segundo Salama e Rees, levantando a questão de qual será a etiologia da lesão na ausência destes anticorpos. Deste modo parece altamente provável que fatores adicionais sejam necessários para a expressão de AAV, conduzindo à necessidade de se analisar o papel dos mais recentes autoanticorpos descritos, assim como as suas especificidades para a LAMP-2, plasminogénio e moesin (19). Sokolowska et al. estudaram os fenótipos na EGPA. Neste grupo as vasculites são o mecanismo dominante da patologia nos doentes ANCA positivos, enquanto no grupo ANCA negativo prevalece o infiltrado eosinofílico como mecanismo fisiopatológico (24).

De acordo com o estudo de Oliver Flossmann et al. a taxa de mortalidade nas AAV é 2.6 vezes superior à da população geral. Alguns dos preditores citados na literatura são insuficiência renal avançada, idade avançada, BVAS, contagem de linfócitos elevada e

hemoglobina baixa (25). No nosso estudo, os pacientes tinham uma idade média, à data de diagnóstico, de 58 anos (com limites entre os 30-87 anos), tendo os que faleceram $82,3 \pm 5,7$ anos. Desta forma, também para nós a idade mais avançada à apresentação foi preditor de pior prognóstico. Torna-se difícil definir qual o contributo da doença e/ou comorbilidades mais prevalentes nesta faixa etária que possam ter contribuído para este desfecho. No que diz respeito ao valor de creatinina sérica inicial, pela análise da tabela 2, podemos verificar que os doentes que atingiram remissão tinham um valor inferior comparativamente aos que tiveram *outcomes* adversos (TSR ou óbito). Quanto ao valor de BVAS inicial, não se constatarem diferenças entre os diferentes eventos. Também não verificamos diferenças entre os valores de creatinina sérica inicial, creatinina sérica final e de BVAS inicial relativamente aos diferentes tipos de ANCA. Isto vai de encontro a outros estudos, nomeadamente o estudo realizado por Clara Day et al., onde não se constatou uma correlação entre os níveis de creatinina inicial e os subtipos de ANCA (26).

Um estudo com 100 biópsias de doentes com glomerulonefrite associada aos ANCA realçou que a classificação histológica à apresentação se correlaciona com os *outcomes*. Doentes com glomerulonefrite esclerótica apresentam a pior função renal ao diagnóstico, sem melhoria significativa em 5 anos. Se mais de 50% do rim estiver esclerosado a imunossupressão não se mostra útil. Doentes com doença focal e com boa função renal inicial mantêm a boa função após 5 anos de tratamento. Doentes com padrão crescêntico clássico apresentam-se com glomerulonefrite rapidamente progressiva e pior função renal. Contudo encontra-se uma considerável melhoria após 5 anos (8). Na nossa avaliação não verificámos diferenças entre o padrão histológico apresentado e os subtipos de ANCA, que se pode justificar por um reduzido número de casos.

Flossmann et al. não encontraram diferenças na sobrevivência de pacientes com GPA ou MPA (25). Mais uma vez salientando que não classificámos os doentes quanto ao subtipo de vasculite de pequenos vasos, os nossos resultados vão de encontro aos obtidos no estudo citado, pois não se verificaram diferenças nos *outcomes* relativamente ao subtipo de ANCA.

A terapia imunossupressora tem melhorado significativamente o prognóstico e a taxa de mortalidade tem diminuído como resultado de uma melhoria nas estratégias de tratamento. No estudo efetuado por Yong-Xi Chen et al., com 101 pacientes, a taxa de mortalidade no 1º ano foi de 18,8% e aos 5 anos foi de 32,9% (27). No estudo de Day et al., com 390 pacientes, os doentes com AAV e atingimento renal, aos 5 anos 18% dos pacientes necessitaram de tratamento renal de substituição e 40% faleceram (26). No nosso estudo, o tempo médio de seguimento foi de 4,1 anos (1,5-12 anos), com uma mediana de 3 anos, durante o qual 60% dos doentes foram submetidos a tratamento de substituição renal e 12% faleceram. Embora o tempo médio de seguimento tenha sido menor do que noutros estudos, as nossas taxas de mortalidade

são baixas: 0% ao fim de 1 ano de seguimento, uma morte (3,4%) ao fim de 3 anos e três mortes (10,3%) ao fim de 7 anos.

Quanto ao tratamento efetuado, não se verificaram diferenças entre os subtipos de ANCA, ou seja, a instituição da plasmaferese foi independente dos subtipos de ANCA, refletindo apenas a gravidade do caso.

Este estudo apresenta várias limitações. Tratando-se de um estudo retrospectivo, com consulta de processos clínicos físicos e informáticos, poderá ter havido erros de interpretação dos dados consultados, induzindo viés nomeadamente no cálculo do BVAS e na avaliação da sintomatologia inicial apresentada pelo doente. Outra condição limitante é o facto de que as avaliações analíticas dos doentes não foram efetuadas de uma forma uniforme, com intervalos de avaliação numa média de quatro meses. Durante as remissões os intervalos médios de avaliação aumentaram, podendo assim as aferições estarem sub ou sobrestimadas. Além disso, sendo um estudo de doentes seguidos apenas pelo serviço de nefrologia, pode haver diferenças quanto à severidade da patologia, aos tipos de ANCA e aos *outcomes* apresentados relativamente à generalidade da população com AAV. Uma das maiores limitações do nosso estudo foi o pequeno número de doentes, que nos impossibilitou de obter significado estatístico na comparação de diversas variáveis entre si, uma limitação inerente à raridade da doença.

Em conclusão, a grande maioria dos doentes com AAV e atingimento renal são MPO-ANCA positivos (82,76%). Apesar de não haver uma relação entre os títulos de ANCA e o número de recidivas, verificamos que eventualmente os doentes PR3-ANCA poderão ter maior tendência a recidivar, embora não seja estatisticamente significativo. O facto dos doentes MPO-ANCA positivos apresentarem um valor médio de PCR nos intervalos significativamente inferior aos pacientes PR3-ANCA positivos permitem-nos inferir uma maior atividade inflamatória destes últimos que tendencialmente corrobora esta hipótese. No que diz respeito à evolução dos títulos de ANCA, desde a data de diagnóstico até à última avaliação, estes tenderam a diminuir ou a manter-se constantes independentemente do desfecho clínico dos pacientes. Seria de extremo interesse a realização de novos estudos prospetivos que avaliassem outros marcadores, como CXCL 13, MMP-3 e TIMP-1, na atividade e na resposta ao tratamento das AAV, para além dos marcadores habitualmente estudados (títulos de ANCA, PCR e VS), bem como o papel de autoanticorpos para a LAMP-2, o plasminogénio e a moesin.

Referências Bibliográficas

1. Karras A, Jacquot C, Thervet E. L39. Fulminant anca vasculitis. *La Presse Médicale*. 2013;42(4, Part 2):607-9.
2. Shankar S, Pathak A, Tewari R. Renal involvement in ANCA associated vasculitis. *Indian Journal of Rheumatology*. 2013;8(2):73-8.
3. Yu F, Chen M, Gao Y, Wang S-x, Zou W-z, Zhao M-h, et al. Clinical and Pathological Features of Renal Involvement in Propylthiouracil-Associated ANCA-Positive Vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;49(5):607-14.
4. Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: Methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(4):487-95.
5. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(1):100-9.
6. Savage CO. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Clinical and experimental immunology*. 2011;164 Suppl 1:23-6.
7. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):214-23.
8. de Groot K. Renal disease in small-vessel vasculitis. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2012;79 Suppl 3:S22-6.
9. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(4):477-82.
10. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(10):1628-36.
11. Lieberthal JG, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, et al. urinary biomarkers in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(5):674-83.
12. Carruthers D, Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009;23(3):367-78.
13. Forbess LJ, Griffin KW, Spiera RF. Practice patterns of ANCA-associated vasculitis: exploring differences among subspecialties at a single academic medical centre. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(3 Suppl 82):48-50.
14. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(5):605-17.
15. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014.
16. Yegin EG, Can M, Yilmaz N, Aydin SZ, Yavuz S, Tuglular S, et al. Activity and damage in granulomatosis with polyangiitis. *International journal of rheumatic diseases*. 2013;16(1):61-71.
17. http://www.epsnetwork.co.uk/BVAS/bvas_flow.html

18. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(10):3452-62.
19. Salama AD, Rees AJ. Autoantibodies in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014.
20. Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(1):15-23.
21. Savage J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(2):263-76.
22. Seck SM, Dussol B, Brunet P, Burtey S. Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2012;23(2):301-5.
23. Monach PA, Warner RL, Tomasson G, Specks U, Stone JH, Ding L, et al. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(8):1342-50.
24. Sokolowska BM, Szczeklik WK, Wludarczyk AA, Kuczia PP, Jakiela BA, Gasior JA, et al. ANCA-positive and ANCA-negative phenotypes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): outcome and long-term follow-up of 50 patients from a single Polish center. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(3 Suppl 82):41-7.
25. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):488-94.
26. Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, Shabir S, Adu D, Savage CO, et al. Prediction of ESRD in pauci-immune necrotizing glomerulonephritis: quantitative histomorphometric assessment and serum creatinine. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(2):250-8.
27. Chen YX, Yu HJ, Zhang W, Ren H, Chen XN, Shen PY, et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study. *Kidney & blood pressure research*. 2008;31(5):343-9.

Anexo I

Tabela I – Sintomatologia à data de diagnóstico.

	Sintomatologia à apresentação	Tipo de ANCA
1	# IR rapidamente progressiva # Sintomas gerais (astenia e anorexia) # Alterações hematológicas (Hb - 7,7g/dl)	MPO
2	#Polipose nasal e rinorreia muco-sanguinolenta	MPO
3	# Sintomas gerais (astenia, anorexia, dores ósseas generalizadas, emagrecimento de 5kg) # Edemas dos membros inferiores # Alterações hematológicas (Hb 7,6 g/dl)	MPO
4	# Sintomas gerais (astenia, fraqueza muscular generalizada, dor lombar, anorexia, náuseas, vômitos pós-prandiais e emagrecimento) # Edemas dos membros inferiores	MPO
5	# Sintomas gerais (artralgias, astenia, anorexia e emagrecimento (3-4kg))	MPO
6	# Antecedentes de vasculite sistêmica + sintomas gerais (mialgias) # Mononeuropatia bilateral do mediano # Insuficiência renal com proteinúria não nefrótica, sedimento com hematúria #Síndrome inflamatório sistêmico	MPO
7	# Antecedentes de IRC # Confusão e discurso incoerente # Hematúria macroscópica	MPO
8	#Dores articulares, arterite, anemia, HTA #TC torácico - presença de vidro despolido com distribuição preferencialmente peri-hilar e lobar inferior direita, refletindo fenómenos de alveolite à direita e posteriormente	MPO
9	#História de episódios de visão turva e de amaurose fugaz #Edema dos membros inferiores # Urina espumosa # Alterações hematológicas (anemia e trombocitopenia) # HTA	MPO
10	# Síndrome vertiginosa e vômitos, HTA # TC toraco-abdominal -> área cardíaca globosa com lâmina de líquido pericárdico. Alveolite no pulmão direito	MPO
11	# Hemoptises # HTA	PR3
12	# História de pericardite e pleurite # Artralgias # HTA e síndrome nefrótico	MPO
13	# Sintomas gerais (astenia, anorexia, vômitos, febre) # Alterações hematológicas (anemia grave)	MPO
14	# Astenia, anorexia, emagrecimento, HTA	PR3
15	#Artrite, febre, emagrecimento # Hemoptises	MPO
16	# Uveíte, poliartralgias, rash petequial e febre	PR3
17	# Expectoração hemoptóica, infiltrado pulmonar algodinoso bilateral, hipoxemia e febre	MPO
18	# Astenia, emagrecimento # Alterações hematológicas (anemia)	MPO

	# Livedo reticular	
19	# Alterações hematológicas (anemia) # Microhematúria e proteinúria 5g/24h	MPO
20	# Oligúria e alterações analíticas da função renal # Alterações da função hepática # Rx do tórax - pequeno derrame pleural bilateral	MPO
21	# Sintomas gerais e febre # Tosse com expectoração hemoptóica e critérios endoscópicos e de TC para alveolite hemorrágica	MPO
22	# Sintomas gerais e febre # Tosse com expectoração hemoptóica	MPO
23	#Síndrome febril, dores articulares, emagrecimento #Alterações neurológicas (parestesias e hipostesias num membro superior)	MPO
24	#Pólipos nasais, com necessidade de cirurgias de correção	PR3
25	#Insuficiência renal rapidamente progressiva ou crónica com fator de agudização recente (proteinúria 6,6 g e eritrocitúria) # HTA	MPO
26	#HTA # Agravamento de IRC (cuja etiologia primária seria provavelmente arteriosclerótica)	MPO
27	# Antecedente de trombose da veia central da retina e mais tarde broncoconstrição associado a edemas periféricos # Sintomas gerais (febre, vômitos, dor abdominal, astenia) # Dor pré-cordial em aperto. #TC - derrame pleural bilateral, sem infiltrados nem áreas em vidro despolido	PR3
28	#Insuficiência renal aguda severa	MPO
29	#AVC	MPO

HTA- hipertensão arterial; IRC- insuficiência renal crónica; Rx- radiografia; TC- tomografia computadorizada

Anexo II

Tabela II – Relação dos tipos de ANCA com a sintomatologia pulmonar e renal à apresentação.

Sintomas		MPO (n,%)	PR3 (n,%)	p
Pulmonares	Não	17 (70,8)	3 (60)	0,633
	Sim	7 (29,2)	2 (40)	
Renais	Não	12 (50)	4 (80)	0,343
	Sim	12 (50)	1 (20)	

ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; MPO – mieloperoxidase; PR3 – proteinase

Anexo III

Tabela III– Relação entre os tipos de ANCA e o tratamento inicial realizado.

Tratamento inicial	MPO (n,%)	PR 3(n,%)
Corticoides + ciclofosfamida	14 (58,3)	3 (60)
Corticoides+ ciclofosfamida+ plasmaferese	10 (41,7)	2 (40)

MPO – mieloperoxidase; PR3 - serina-protease 3 da proteinase.

Anexo IV

Tabela IV – Frequência relativa e absoluta de recidivas por títulos de ANCA durante a remissão.

Número total de recidivas	Título de ANCA nas remissões			
	Negativos (n,%)	$\leq 1/80$ (n,%)	$1/160$ (n,%)	$\geq 1/320$ (n,%)
0	3 (37,5)	7 (77,8)	3 (75)	1 (33,3)
1	4 (50)	2 (22,2)	1 (25)	1 (33,3)
2	0	0	0	1 (33,3)
3	1 (12,5)	0	0	0

ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

Anexo V

Tabela V – Frequência relativa e absoluta de recidivas por títulos de ANCA na última avaliação.

Número total de recidivas	Título de ANCA última avaliação			
	Negativos (n,%)	$\leq 1/80$ (n,%)	$1/160$ (n,%)	$\geq 1/320$ (n,%)
0	5 (55,6)	6 (60)	3 (75)	2 (50)
1	3 (33,3)	4 (40)	1 (25)	1 (25)
2	0	0	0	1 (25)
3	1 (11,1)	0	0	0

ANCA - anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.